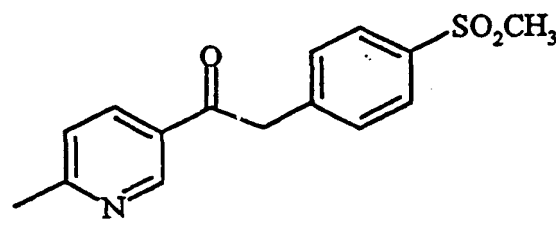


P. 1825, 1826  
PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

B-28.7.00

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : C07D 213/50, 213/57, 213/52		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/42014
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Juli 2000 (20.07.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00240		(74) Anwälte: RITTHALER, Wolfgang usw.; Winter, Brandl & Partner, Alois-Steinecker-Strasse 22, D-85354 Freising (DE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 13. Januar 2000 (13.01.00)			
(30) Prioritätsdaten: 99100590.1 14. Januar 1999 (14.01.99) EP 60/145,996 29. Juli 1999 (29.07.99) US		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LONZA AG [CH/CH]; Münchensteinerstrasse 38, CH-4052 Basel (CH). MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ARMBRUSTER, Erich [CH/CH]; Furkastrasse 64, CH-3904 Naters (CH). BESSARD, Yves [CH/CH]; Av. Rothom 14, CH-3960 Sierre (CH). KUO, David [CA/US]; 651 Limehouse Rd., Radnor, PA 19057 (US). LERESCHE, James, Edward [CH/CH]; Kleegärtenstrasse 25, CH-3930 Visp (CH). PROPLESCH, Ralf [DE/CH]; Walligrundstrasse 21, CH-3931 Eyholz (CH). RODUIT, Jean-Paul [CH/CH]; CH-3979 Grône (CH).		Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.	
(54) Title: 1-(6- METHYLPYRIDINE- 3-YL)-2-[4- (METHYLSULFONYL) PHENYL] ETHANONE AND METHOD FOR ITS PREPARATION			
(54) Bezeichnung: 1-(6- METHYLPYRIDIN- 3-YL)-2-[4- (METHYLSULFONYL) PHENYL] ETHANON UND VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG			
 <p style="text-align: right;">(I)</p>			
(57) Abstract			
The invention relates to a new starting product for the preparation of COX-2 inhibitors, notably the compound 1-(6- methylpyridine-3-yl)-2-[(4- (methylsulfonyl) phenyl] ethanone of the formula (I), and to a method for producing same.			
(57) Zusammenfassung			
Es wird ein neues Ausgangsprodukt zur Herstellung von COX-2-Inhibitoren, die Verbindung 1-(6- Methylpyridin-3-yl)-2-[4- (methylsulfonyl) phenyl]ethanon der Formel (I) sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung beschrieben.			

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

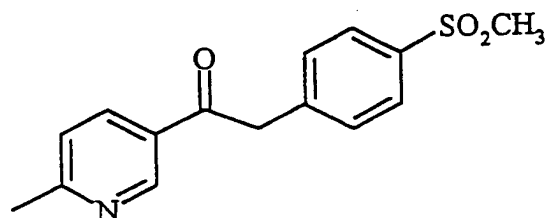
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

# 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)]ethanon und Verfahren zu seiner Herstellung

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verbindung 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)]ethanon der Formel



I

sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

- 15 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)]ethanon ist ein neues Ausgangsprodukt zur Herstellung von sogenannten COX-2-Inhibitoren, pharmazeutischen Wirkstoffe mit schmerz- und entzündungshemmender Wirkung (R.S. Friesen et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8 (1998) 2777 – 2782; WO 98/03484).
- 20 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand darin, ein neues Ausgangsprodukt zur Herstellung pharmazeutisch wirksamer Verbindungen zur Verfügung zustellen. Eine weitere Aufgabe bestand darin, ein technisch gangbares Verfahren zur Herstellung dieses Ausgangsprodukts bereitzustellen.
- 25 Diese Aufgabe wurde mit der Verbindung nach Anspruch 1 und dem erfindungsgemässen Verfahren nach Anspruch 2 gelöst.

Das erfindungsgemässe Verfahren stellt in einer besonders vorteilhaften Ausführungsform die letzte Stufe eines vierstufigen Verfahrens dar, wobei

in einer ersten Stufe a) 2-Methyl-5-ethylpyridin bei 500°C bis 700°C in Gegenwart eines Katalysators in das 2-Methyl-5-vinylpyridin überführt wird,

5 in einer zweiten Stufe b) das 2-Methyl-5-vinylpyridin mit Ozon und anschließend durch Reduktion in den 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd überführt wird,

in einer dritten Stufe c) der 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd mit einem Dialkylamin und einer Cyanverbindung in das entsprechende N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitril überführt wird, und schliesslich

10

in einer letzten Stufe d) das N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitril in Gegenwart einer Base mit einem 4-(Methylsulfonyl)benzylhalogenid zum 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[[4-(methylsulfonyl)phenyl]ethanon als Endprodukt umgesetzt wird.

15

Ein beträchtlicher Vorteil dieser Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens beruht auf der Tatsache, dass vom grosstechnisch verfügbaren 2-Methyl-5-ethylpyridin ausgegangen werden kann.

Stufe a):

20

Die Dehydrierung von 2-Methyl-5-ethylpyridin zum 2-Methyl-5-vinylpyridin ist literaturbekannt (z.B. A. Nenz et al., Hydrocarbon Processing, 47(11), 1968, 139-144; US-A-2,769,773).

25

Die Umsetzung verläuft bei 500°C bis 700°C, vorzugsweise bei 600°C bis 700°C, in Gegenwart einer Vielzahl von verschiedenen Katalysatoren. In der Regel gelangen Katalysatoren auf Basis von Siliciumdioxid, Silicagel, Eisenoxid, Zinkoxid, Chromoxid, Kupferchromit, Magnesiumoxid, Kaliumoxid, Aluminiumoxid oder Borphosphat, einzeln oder als Mischung, gegebenenfalls aufgebracht auf einen Träger zum Einsatz. Gute Resultate lassen sich u.a mit einem Zinkoxiddkatalysator aufgebracht auf Bimsstein als Träger erzielen. Es ist ausserdem von Vorteil für die Umsetzung, das 2-Methylpyridin mit Wasserdampf oder einem Inertgas, vorzugsweise aber mit Wasserdampf, zu verdünnen .

30

Das 2-Methyl-5-vinylpyridin kann auf einfache Weise, z.B. durch Abtrennen der Wasserphase und anschliessende Wasserdampfdestillation oder durch Vakuumdestillation so gereinigt werden, dass es für die darauffolgende Stufe b) bereitgestellt werden kann.

5 Stufe b):

Die Umsetzung mit Ozon erfolgt zweckmässig in Gegenwart einer Mineralsäure bei einer Temperatur von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $0^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt bei einer Temperatur von  $-15^{\circ}\text{C}$  bis  $-5^{\circ}\text{C}$ . Als Mineralsäure eignet sich Schwefelsäure oder Phosphorsäure, im besonderen Masse  
10 Schwefelsäure. Als Reaktionsmedium eignet sich Wasser und /oder ein polares Lösungsmittel. Als polares Lösungsmittel kann ein  $\text{C}_{1-6}$ -Alkohol wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Pentanol oder Hexanol eingesetzt werden. Bewährt haben sich insbesondere Mischungen von einem  $\text{C}_{1-6}$ -Alkohol, wie Methanol oder Ethanol mit Wasser. Der intermediär gebildete Ozonkomplex wird zur Gewinnung des 2-Methyl-5-carbaldehyds  
15 reduktiv, bevorzugt mit einem Alkalihydrogensulfit aufgearbeitet.

Geeignete Alkalihydrogensulfite sind das Natrium- oder das Kaliumhydrogensulfit. Es ist allerdings auch möglich, andere bekannte Reduktionsmittel wie z.B. Dimethylsulfid, Thioharnstoff oder Trimethylphosphit oder Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten  
20 Katalysators zu wählen.

Im Falle der bevorzugten reduktiven Aufarbeitung mit Alkalihydrogensulfit arbeitet man im wesentlich gleichen Milieu wie für die Ozonisierung und üblicherweise bei einer Temperatur von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $20^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt von  $-10^{\circ}\text{C}$  bis  $0^{\circ}\text{C}$ .

25

Abhängig von den weiteren Aufarbeitungsschritten kann der 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd oder ein Addukt von Alkalihydrogensulfit mit dem 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd gebildet werden, nämlich ein 1-Hydroxy-(6-methylpyridin-3-yl)methansulfonsäuresalz.

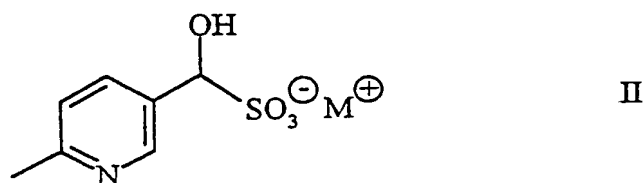
30

Wünscht man den 2-Methyl-5-carbaldehyd zu isolieren, kann eine selektive Extraktion des Reaktionsgemisches bei einem pH von etwa 4 bis 5 mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z. B. mit Essigsäureethylester erfolgen. Alternativ, aber bevorzugt, kann zunächst ein Addukt von Alkalihydrogensulfit mit dem 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd

gebildet werden, welches daraufhin bei einem pH-Wert von etwa 10 in den 2-Methyl-5-carbaldehyd gespalten wird.

5 Besonders bevorzugt wird für die Weiterumsetzung in Stufe c) jedoch gleich das Addukt von Alkalihydrogensulfit mit dem 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd eingesetzt. Damit kann eine Isolation des relativ instabilen 2-Methylpyridin-5-carbaldehyds elegant umgangen werden.

10 Die Addukte von Alkalihydrogensulfit mit dem 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd sind neu und nicht literaturbekannt und damit ebenso wie das Verfahren zu ihrer Herstellung Gegenstand der Erfindung. Die Addukte haben die allgemeine Formel



15 worin M ein Alkalimetall bedeutet, und werden als 1-Hydroxy-(6-methylpyridin-3-yl)methansulfonsäuresalze bezeichnet. Bevorzugte Alkalimetalle M sind Na und K.

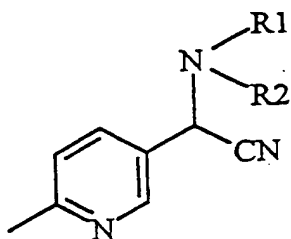
Stufe c):

20 Die Umsetzung des 2-Methylpyridin-5-carbaldehyds oder des Addukts von Alkalihydrogensulfit mit dem 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd erfolgt nach dem Prinzip der Strecker-Synthese mit einer Cyanverbindung und einem Dialkylamin zum entsprechenden N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitril.

25 Als Cyanverbindung kann dabei eine wässrige HCN-Lösung oder eine wässrige Lösung von einem Alkalicyanid dienen. Besonders geeignete Dialkylamine sind C<sub>1-4</sub>-Dialkylamin, worin C<sub>1-4</sub>-Alkyl konkret Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl oder tert.-Butyl bedeutet. Bevorzugte Dialkylamine sind Dimethylamin und Diethylamin.

Die Umsetzungstemperatur bewegt sich vorteilhaft im Bereich von 0 °C bis 30 °C.

Es kann von Vorteil sein, ein mit Wasser nicht mischbares Lösungsmittel, wie beispielsweise Toluol oder t-Butylmethylether, zuzusetzen. Die Aufarbeitung und Isolation des entsprechenden N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitrils kann dann über eine einfache Phasentrennung erfolgen. Die N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitrile der allgemeinen Formel



III

worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und C<sub>1-4</sub>-Alkyl bedeuten, sind neue, nicht literaturbekannte Verbindungen und damit ebenso wie das Verfahren zu ihrer Herstellung Gegenstand der Erfindung.

C<sub>1-4</sub>-Alkyl bedeutet wie oben Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl oder tert.-Butyl. Bevorzugte Bedeutung von Alkyl ist Methyl oder Ethyl.

Stufe d):

Die Überführung des N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitrils durch Reaktion mit dem 4-(Methylsulfonyl)benzylhalogenid zum Endprodukt der Formel I erfolgt in Gegenwart einer Base. Ein bevorzugtes 4-(Methylsulfonyl)benzylhalogenid ist das 4-(Methylsulfonyl)benzylchlorid.

Als Base kann dabei eine wässrige Alkalihydroxidlösung, bevorzugt eine wässrige Natriumhydroxid-Lösung eingesetzt werden, wobei in diesem Fall die Gegenwart eines üblichen Phasentransferkatalysators von Nutzen ist. Geeignete Phasentransferkatalysatoren sind z. B. die Tetraalkylammoniumhalogenide wie z. B. das Tetra-n-butylammoniumchlorid oder das Tetra-n-butylammoniumbromid. Die Umsetzungstemperatur bewegt sich dabei im Bereich von 40 °C bis 70 °C. Es kann von Vorteil sein, ein mit Wasser nicht mischbares

Lösungsmittel, wie beispielsweise Toluol, Methylenchlorid oder t-Butylmethylether zuzusetzen.

Alternativ und bevorzugt kann als Base auch ein Alkalialkoholat verwendet werden.

- 5 Geeignete Alkalialkoholate sind z. B. das Natrium- oder das Kalium-tert-butanolat oder das Natrium-tert-pentylat, bevorzugt aber das Kalium-tert-butanolat. Als Lösungsmittel empfehlen sich Ether wie z. B. das Tetrahydrofuran. Die Reaktionstemperatur bei dieser Variante beträgt in der Regel 15°C bis 25 °C.
- 10 Das 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)]-ethanon kann auf fachmännisch übliche Weise, z. B. durch Ansäuern des Reaktionsgemisches und anschliessende Extraktion mit z. B. Toluol, isoliert werden. Eine weitere Aufreinigung kann durch Rekristallisation z. B. in Acetonitril, erfolgen.

15

### Beispiel 1

#### Herstellung von 2-Methyl-5-vinylpyridin

- 20 Bimsstein mit einer Korngrösse von 6 bis 8 mm wird mit Wasser befeuchtet und mit 25% seines Trockengewichts mit Zinkoxid in Pulverform vermischt, in feuchtem Zustand in den Reaktor (Rohrlänge 750mm, Rohrdurchmesser 60mm) gefüllt und im Stickstoffstrom bei 650°C bis 700°C während 24h belassen.

- 76ml/h 2-Methyl-5-ethylpyridin wurden zusammen mit 87ml/h Wasserdampf bei 670°C bis 680°C und 665 mbar über den vorgenannten Katalysator geleitet. Am Reaktorende wurde ein  
25 Produktstrom bestehend aus 40,6 Gew.% 2-Methyl-5-vinylpyridin und 56,3% 2-Methyl-5-ethylpyridin entnommen. Bezogen auf umgesetztes 2-Methyl-5-ethylpyridin wurde eine Ausbeute von 93,0% erreicht.

Zur Reindarstellung des 2-Methyl-5-vinylpyridins wurde das Produktgemisch anschliessend wasserdampfdestilliert (266mbar, Kopftemperatur 59°C-60°C).

- 30 Die Reinigung von 2-Methyl-5-vinylpyridin kann auch mittels Vakuumdestillation (20 mbar, Temperatur ca. 90 °C) erfolgen.



**Beispiel 2****Herstellung von 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd**

11,92 g 2-Methyl-5-vinylpyridin (Gehalt 85 %, 85 mmol), 50 ml Methanol und 10 ml Wasser  
5 wurden vorgelegt. Konzentrierte Schwefelsäure (9,81 g, 98 mmol) wurde so zudosiert, dass  
die Temperatur 20 °C nicht überstieg. Die Lösung wurde auf -12 °C gekühlt, anschliessend  
wurde ein Ozon/Sauerstoff Gemisch (ca. 5 % O<sub>3</sub> in O<sub>2</sub>, 50 L/h) solange eingeleitet, bis das 2-  
Methyl-5-vinylpyridin vollständig umgesetzt wurde. Wasser (50 ml) und 40 % wässrige  
NaHSO<sub>3</sub> Lösung (22,7 g, 85 mmol) wurden vorsichtig zudosiert. Das Reaktionsgemisch  
10 wurde auf 20 °C erwärmt und mit 30 % NaOH (ca. 32 g, 0,24 mol) neutralisiert. Methanol  
wurde bei 30 - 40 °C abdestilliert, dann wurde zur Bildung des Bisulfit-Addukts nochmals  
22,7 g 40 % NaHSO<sub>3</sub> Lösung zugegeben. Nach 30 min. Rühren wurde der pH wieder neutral  
gestellt, anschliessend wurden die neutralen Verunreinigungen mit 35 ml t-Butylmethylether  
extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 30 % NaOH auf pH 10 gebracht, und 26,5 g  
15 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,25 mol) wurden zugegeben. Der freigesetzte Aldehyd wurde mit 2 mal 80 ml  
t-Butylmethylether extrahiert. Nach Einengen des Lösungsmittels wurden 9 g  
2-Methylpyridin-5-carbaldehyd als leicht gelbliches Öl erhalten.

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  
2,66 (s, 3H);  
7,35 (d, J = 8 Hz, 1H);  
8,07 (dd, J = 8 Hz and 2,1 Hz, 1 H);  
8,96 (d, J = 2,1 Hz, 1 H);  
10,08 (s, 1H).

25 <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  
24,98 (CH<sub>3</sub>);  
123,72 (C-5);  
129,32 (C-3);  
135,88 (C-4);  
151,87 (C-2);  
30 164,87 (C-6);  
190,51 (C=O).

**Beispiel 3a.****Herstellung von N,N-Diethylamino-(6-methylpyridin-3-yl) acetonitril (ex 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd)**

- 5 73,2 g (1,25 eq.) Diethylamin und 100,3 g (1,15 eq.) einer 25 % HCN Lösung wurden bei 10 °C bis 15 °C simultan und während einer Stunde zu einer gut gerührten Mischung von 98,3 g (1,0 eq.) 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd in 200 ml Wasser und 200 ml Toluol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 3 h bei 30 °C gerührt. Die Phasen wurden darauf getrennt und die Wasserphase mit 2 mal 100 ml Toluol extrahiert.
- 10 Die organischen Phasen wurden zusammengenommen und dann das Toluol entfernt, worauf das Titelprodukt in Form eines gelblichen Öls und in einer Ausbeute von 172,3g (90,1 %) resultierte.

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8,65 (1H, s);  
7,75 (1H, d);  
7,20 (1H, d);  
5,00 (1H, s);  
2,68 (2H, m);  
2,59 (13H, s);  
20 2,50 (2H, m);  
1,10 (6H, t).

25 <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO) : 8,50 (1H, s);  
7,70 (1H, d);  
7,32 (1H, d);  
5,45 (1H, s);  
2,58 (2H, m);  
2,50 (3H, s);  
2,40 (2H, m);  
30 1,02 (6H, t).

**Beispiel 3b.**

**Herstellung von N,N-Diethylamino-(6-methylpyridin-3-yl) acetonitril (via Addukt von 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd mit Natriumhydrogensulfit)**

5

Die Ozonolyse wurde durchgeführt wie in Beispiel 2, ausgehend von 23,84 g 2-Methyl-5-vinylpyridine (83,1 % GC, 166,2 mmol). Nachdem die Verunreinigungen bei neutralem pH extrahiert worden waren, wurde die wässrige Phase auf 15 °C gekühlt und 21,94 g Diethylamin (0,3 mol), dann 9,8 g NaCN (0,2 mol) zugegeben (je 10 Min. Zugabezeit). Die Lösung wurde 4,5 h bei 15 °C gerührt und das Produkt wurde anschliessend mit 3 mal 85 ml Toluol extrahiert.

10

Die vereinigten Extrakte wurden eingengt. Erhalten: 37,4 g N,N-Diethylamino-(6-methylpyridin-3-yl)acetonitril als oranges Öl. Gehalt : 83,7 % (GC, Gewicht-%), 0,34 % Aldehyd). Ausbeute : 92,7 % bezogen auf 2-Methyl-5-vinylpyridin.

15

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) :

1,08 (t, 6H);

2,50 (m, 2H);

2,58 (s, 3H);

2,65 (m, 2H);

5,00 (s, 1H);

7,18 (d, *J* = 8 Hz, 1H);

7,74 (dd, *J* = 8 Hz, 2 Hz, 1H);

8,66 (d, *J* = 2 Hz, 1H).

20

**Beispiel 3c.****Herstellung und Charakterisierung des Addukts von 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd mit Natriumhydrogensulfit**

5

Nach der Bisulfit-Zugabe wurde eine Probe mit  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR gemessen. Die NMR-Signale des Aldehyds waren total verschwunden, stattdessen wurden die folgenden Signale beobachtet:

10  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) : 1,96 (s, 3H);  
5,01 (s, 1H);  
6,85 (d,  $J = 8$  Hz, 1H);  
7,45 (dd,  $J = 8$  and 2 Hz, 1H);  
7,93 (d,  $J = 2$  Hz, 1H).

15

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) : 20,23 (CH<sub>3</sub>);  
81,78 (CH);  
124,14 (C-5);  
130,02 (C-3);  
138,76 (C-4);  
143,08 (C-2);  
156,04 (C-6).

20

**Beispiel 4a.****Herstellung von 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)]-ethanon  
(wässrige NaOH als Base)**

- 5 41,07g (89,1%, 1,00eq.) N,N-Diethylamino-(6-methylpyridin-3-yl) acetonitril, 30ml Toluol und 10,0g Cellite wurden vorgelegt. 72g (5eq.) einer 50% wässrigen NaOH-Lösung wurden darauf während 15 Minuten so zugegeben, dass die Temperatur auf 20°C gehalten werden konnte. Das Reaktionsgemisch wurde auf 45°C erwärmt. Unter starkem Rühren wurde eine
- 10 erste Portion von 0,32g Tetra-n-butylammoniumbromid zugegeben.  
Unmittelbar darauf gab man während 1,5h eine Lösung 0,32g Tetra-n-butylammoniumbromid und 44,52g (1,2eq.) 4-(Methylsulfonyl)benzylchlorid in 200ml Toluol zu. Nach der Hälfte der Zugabe wird eine dritte Portion von 0,32g Tetra n-butyl ammonium bromid zugegeben und während 6h bei 45°C weitergerührt.
- 15 Das Reaktionsgemisch wurde darauf auf Raumtemperatur gebracht, dann wurden 100ml Wasser und 100ml Toluol zugegeben. Nach Filtration und Waschen des Rückstands mit 25 ml Toluol wurden die Phasen getrennt. Die Wasserphase wurde mit 2 mal 50 ml Toluol extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden darauf mit 380 ml 1N HCl extrahiert. Neutralisation mit 29,6g 50% wässriger NaOH-Lösung bis pH 4,5 führte zur
- 20 Auskristallisation des Titelprodukts. Die Suspension wurde filtriert, das Produkt mit 2 mal 100ml Wasser und 2 mal 80 ml Isopropanol/Wasser 1:1 gewaschen und anschliessend bei 20°C / 20mbar getrocknet.  
Man erhielt 40,19 g (76,4%) des Titelproduktes mit einem Gehalt von 99,0%.

25 Fp. 182°C-183°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) :

30 9,15 (1H, s);  
8,18 (1H, d);  
7,92 (2H, d);  
7,47 (2H, d);  
7,30 (1H, d);  
4,39 (2H, s);  
3,04 (3H, s);  
2,63 (3H, s).

**Beispiel 4b.****Herstellung von 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)ethanon****(Alkoholat, wasserfrei)**

5

48,16g (84,5%, 1,00eq.) N,N-Diethylamino-(6-methylpyridin-3-yl) acetonitril in 20 ml Tetrahydrofuran wurden während 30 Minuten bei 20°C zu einer Suspension von 38,58g (1,7 eq.) Kalium-t-butanolat in 60 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Unmittelbar anschliessend wurden 42,59g (1,03 eq) 4-(Methylsulfonyl)benzylchlorid in 60 ml Tetrahydrofuran während

10

1,5h bei 20°C bis 25°C zugegeben.

15

Nach 0,5h Rühren bei 20°C wurde das Reaktionsgemisch mit 100ml Wasser verdünnt und mit 180ml 2N HCl während einer Stunde auf pH 2 gebracht. Nach weiteren 0,5h bei 20°C wurde mit 10g einer 30% wässrigen NaOH-Lösung auf pH 3 gestellt. Nach einer Stunde Rühren bei 20 °C wurde die Suspension filtriert, das Produkt mit 2 mal 150 ml Wasser und 2 mal 100 ml Wasser/Isopropanol 1:1 gewaschen. Nach dem Trocknen bei 20°C/20mbar wurden 53,72g (92%) des Titelproduktes mit einem Gehalt von 99,1% erhalten.

**Fp. 182°C-183°C**

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) :

9,15 (1H, s);

8,18 (1H, d);

7,92 (2H, d);

7,47 (2H, d);

7,30 (1H, d);

4,39 (2H, s);

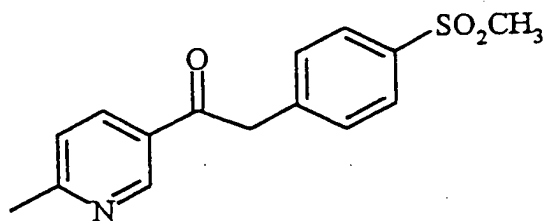
3,04 (3H, s);

2,63 (3H, s).

25

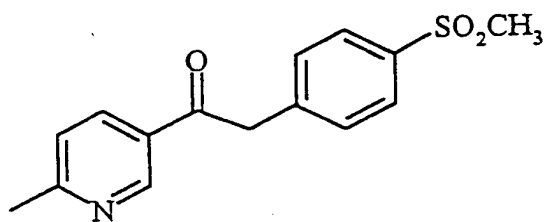
## Patentansprüche

1. 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)]ethanon der Formel



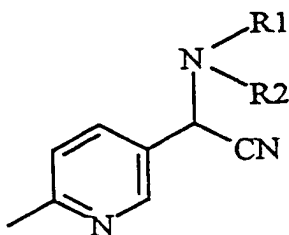
I

2. Verfahren zur Herstellung von 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)]ethanon der Formel



I

dadurch gekennzeichnet, dass in einer letzten Stufe ein N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitril der allgemeinen Formel

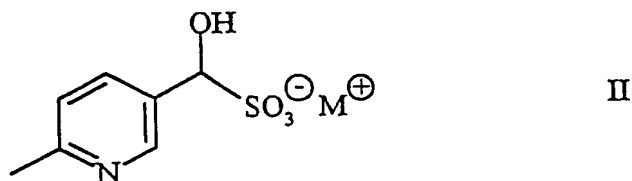


III

worin  $R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und  $C_{1-4}$ -Alkyl bedeuten, in Gegenwart einer Base mit einem 4-(Methylsulfonyl)benzylhalogenid zu 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)]ethanon der Formel I umgesetzt wird.

3. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Base entweder eine wässrige Alkalihydroxidlösung zusammen mit einem Phasentransferkatalysator oder ein Alkalialkoholat in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels verwendet wird.

4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 2 oder 3, worin das N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitril der allgemeinen Formel III durch Umsetzung eines 2-Methylpyridin-5-carbaldehyds mit einem Dialkylamin und einer Cyanverbindung hergestellt wird.
5. Verfahren gemäß Anspruch 4, worin als Cyanverbindung eine wässrige HCN-Lösung oder einer wässrige Lösung eines Alkalicyanids verwendet wird.
6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 4 oder 5, worin die Temperatur für die Umsetzung des 2-Methylpyridin-5-carbaldehyds mit dem Dialkylamin und der Cyanverbindung 0 °C bis 30 °C beträgt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, worin der 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd durch Umsetzung von 2-Methyl-5-vinylpyridin mit Ozon und anschließende Reduktion hergestellt wird.
8. Verfahren gemäß Anspruch 7, worin die Umsetzung mit Ozon in Gegenwart einer Mineralsäure, bevorzugt bei einer Temperatur von -20 °C bis 0 °C, erfolgt.
9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 oder 8, worin die Reduktion mit einem Alkalihydrogensulfit unter Bildung eines 1-Hydroxy-(6-methylpyridin-3-yl)methansulfonsäuresalzes der allgemeinen Formel II

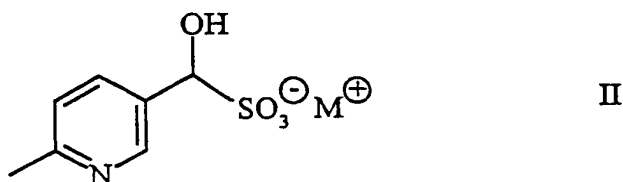


erfolgt, worin M ein Alkalimetall bedeutet.

10. Verfahren gemäß Anspruch 9, worin die Reduktion bei einer Temperatur von -20 °C bis 20 °C erfolgt.



11. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 9 oder 10, worin das 1-Hydroxy-(6-methylpyridin-3-yl)methansulfonsäuresalz ohne es zu isolieren zur Herstellung des N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitrils der allgemeinen Formel III eingesetzt wird.
- 5 12. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 7 bis 11, worin das 2-Methyl-5-vinylpyridin ausgehend von 2-Methyl-5-ethylpyridin erhalten wird.
- 10 13. Verfahren gemäss Anspruch 12, worin 2-Methyl-5-ethylpyridin bei 500°C bis 700°C in Gegenwart eines Katalysators in das 2-Methyl-5-vinylpyridin überführt wird.
- 15 14. Verfahren gemäss Anspruch 13, worin als Katalysator ein Siliciumdioxid, Silicagel, Eisenoxid, Zinkoxid, Chromoxid, Kupferchromit, Magnesiumoxid, Kaliumoxid, Aluminiumoxid oder Borphosphat, einzeln oder als Mischung, gegebenenfalls aufgebracht auf einem Träger, verwendet wird.
15. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 13 oder 14, worin die Umsetzung bei einer Temperatur von 600°C bis 700°C erfolgt.
- 20 16. 1-Hydroxy-(6-methylpyridin-3-yl)methansulfonsäuresalze der allgemeinen Formel

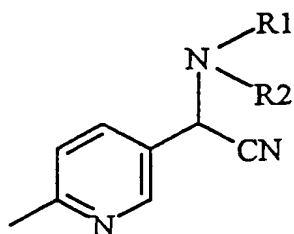


worin M ein Alkalimetall bedeutet.

25

17. Verfahren zur Herstellung von 1-Hydroxy-(6-methylpyridin-3-yl)methansulfonsäuresalzen gemäss Anspruch 16, worin 2-Methyl-5-vinylpyridin mit Ozon und anschliessende Reduktion mit einem Alkalihydrogensulfit in das Endprodukt der Formel II überführt wird.

18. N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitril der allgemeinen Formel



III

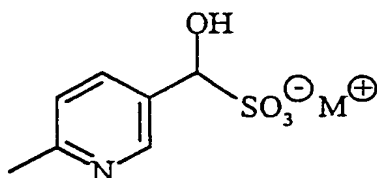
5

worin  $R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und  $C_{1-4}$ -Alkyl bedeuten.

X

19. Verfahren zur Herstellung von N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitril gemäß Anspruch 18, worin 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd oder 1-Hydroxy-(6-methylpyridin-3-yl)methansulfonsäuresalz der allgemeinen Formel II

10



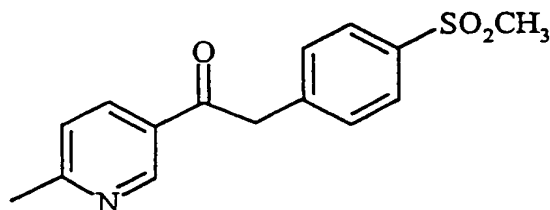
II

mit einem Dialkylamin und einer Cyanverbindung zum Endprodukt der Formel III umgesetzt werden.

15

X

20. Verfahren zur Herstellung von 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)-ethanon der Formel



I

20

dadurch gekennzeichnet, dass

in einer ersten Stufe a) 2-Methyl-5-ethylpyridin bei 500°C bis 700°C in Gegenwart eines Katalysators in das 2-Methyl-5-vinylpyridin überführt wird,

5 in einer zweiten Stufe b) das 2-Methyl-5-vinylpyridin mit Ozon und anschliessend durch Reduktion in den 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd überführt wird,

10 in einer dritten Stufe c) der 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd mit einem Dialkylamin und einer Cyanverbindung in das entsprechende N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitril überführt wird, und schliesslich

15 in einer letzten Stufe d) das N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitril in Gegenwart einer Base mit einem 4-(Methylsulfonyl)benzylhalogenid zum 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)ethanon umgesetzt wird.